



⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑩ Übersetzung der
europäischen Patentschrift

⑩ EP 0 794 966 B 1

⑩ DE 695 27 975 T 2

⑩ Int. Cl. 7:
C 07 K 16/46
C 07 K 16/28
A 61 K 39/395

DE 695 27 975 T 2

⑩ Deutsches Aktenzeichen: 695 27 975.0
 ⑩ PCT-Aktenzeichen: PCT/GB95/02777
 ⑩ Europäisches Aktenzeichen: 95 937 133.7
 ⑩ PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 96/016990
 ⑩ PCT-Anmeldetag: 28. 11. 1995
 ⑩ Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: 6. 6. 1996
 ⑩ Erstveröffentlichung durch das EPA: 17. 9. 1997
 ⑩ Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: 28. 8. 2002
 ⑩ Veröffentlichungstag im Patentblatt: 27. 3. 2003

⑩ Unionspriorität:
9424449 02. 12. 1994 GB

⑩ Erfinder:
ELLIS, Jonathan Henry, Beckenham, Kent BR3 3BS, GB; LEWIS, Alan Peter, Beckenham, Kent BR3 3BS, GB

⑩ Patentinhaber:
The Wellcome Foundation Ltd., Greenford, Middlesex, GB

⑩ Vertreter:
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

⑩ Benannte Vertragstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

⑩ HUMANISIERTE ANTIKÖRPER GEGEN CD38

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 695 27 975 T 2

24.10.02

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Monoklonaler Antikörper mit Donor-CDRS fremden Ursprungs und einem Empfänger-Gerüst mit einer Sequenz menschlichen oder Primaten-Ursprungs, worin ein ursprünglicher Aminosäure-Rest der Empfänger-Gerüstregion der schweren Ketten gegen einen Austausch-Aminosäure-Rest ausgetauscht ist, der der gleiche oder ähnlich demjenigen in der entsprechenden Position der Sequenz der entsprechenden Gerüstregion der schweren Kette ist, aus der die CDRs stammen, dadurch gekennzeichnet, daß der ausgetauschte ursprüngliche Aminosäure-Rest aus den Positionen 29 und 78 besteht, mit der Numerierung gemäß dem Kabat-System.
2. Monoklonaler Antikörper gemäß Anspruch 1, worin einer oder beide der ursprünglichen Aminosäure-Reste der Empfänger-Gerüstregion gegen Austausch-Aminosäure-Reste ähnlicher Größe, Hydrophobie und Ladung wie die Aminosäuren in den entsprechenden Positionen der entsprechenden Gerüstregion des Antikörpers ausgetauscht sind, aus dem die CDRs stammen.
3. Monoklonaler Antikörper gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die ursprünglichen Aminosäure-Reste der Empfänger-Gerüstregion die gleichen oder verschieden sind und Tyrosin, Histidin, Tryptophan oder 2-Phenyl-alanin sind.
4. Monoklonaler Antikörper gemäß Anspruch 3, worin die Austausch-Aminosäure-Reste die gleichen oder verschieden sind und aus Glycin, Alanin, Valin, Serin oder Leucin ausgewählt sind.
5. Monoklonaler Antikörper gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Empfänger-Gerüstregion aus einer schweren Kette ist, ausgewählt aus LES-C, T52, Ab44, HIGI und NEW.
6. Monoklonaler Antikörper gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die CDRs aus Ratte, Maus, Kaninchen oder Hamster stammen.
7. Monoklonaler Antikörper gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die schwere Kette des Antikörpers, aus dem die CDRs stammen, eine schwere Kette der Maus in Kabat-Gruppen IB und IIC ist.
8. Monoklonaler Antikörper gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Antikörper an CD38 bindet.

24.10.02

9. Monoklonaler Antikörper gemäß Anspruch 8 mit einer Nukleotidsequenz wie in den Figuren 3, 3a und 4 gezeigt.

10. Monoklonaler Antikörper gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Donor-CDR CDRHI ist.

11. Monoklonaler Antikörper gemäß Anspruch 10, worin CDRHI eine Sequenz SYGVK hat.

12. Verfahren zur Wiederherstellung der Immunoaktivität in einem Antikörper, umfassend Donor-CDRs fremden Ursprungs und eine Empfänger-Gerüstregion mit einer Sequenz menschlichen oder Primaten-Ursprungs, umfassend die folgenden Schritte:

- (i) Erhalten der Sequenz aus einer schweren Donor-Kette;
- (ii) Auswählen eines menschlichen oder Primaten-Empfängergerüsts durch das Verfahren der "Best-Fit"-Homologie;
- (iii) Austauschen eines Aminosäure-Restes in der Position 29 und 78 nur aus der Sequenz der Empfänger-Gerüstregion der schweren Kette gegen eine Aminosäure, die gleich oder ähnlich derjenigen in der entsprechenden Position der Sequenz der entsprechenden Gerüstregion des Antikörpers ist, aus dem die CDRs stammen;
- (iv) Verpflanzen von Donor-CDRs in das menschliche Empfänger-Gerüst.

13. Verwendung eines Antikörpers gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs und Autoimmunerkrankungen.

14. Verwendung eines Antikörpers gemäß Anspruch 8 oder 9 in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von multiplem Myelom, Lymphom und Autoimmunerkrankungen.

15. Verwendung eines Antikörpers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von multiplem Myelom, Lymphom oder rheumatoider Arthritis.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend einen Antikörper gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 und einen physiologisch akzeptablen Verdünnungsstoff oder Träger.